

KONJUGATI PROTITELES IN ZDRAVIL (ADC) PRI ZDRAVLJENJU GINEKOLOŠKIH RAKOV

Breda Škrbinc

Povzetek

Konjugati protiteles in zdravil sodijo med inovativna zdravila, ki kombinirajo tarčno delovanje proti specifičnim tarčnim antigenom usmerjenih monoklonskih protiteles in učinkovitost potentnih citostatikov, ki jih v okviru zdravljenja s standardno KT zaradi toksičnosti ne moremo uporabljati. Na podlagi obetavnih rezultatov prvih kliničnih raziskav so pri bolnicah z napredovlimi oblikami raka jajčnika/jajcevoda, endometrija in materničnega vratu, pri katerih so možnosti standardnega sistemskega zdravljenja izčrpane, sedaj že na voljo tudi prvi ADC, nekatere od njih (mirvetuximab soravtansine, trastuzumab deruxtecan) v klinično prakso uvajamo tudi že v Sloveniji. Glede na intenziven razvoj področja ADC, kjer se teži k tehnološki popolnosti zdravil s ciljem čim boljše učinkovitosti ob minimalno izraženih neželenih učinkih zdravljenja, po drugi strani pa preizkušamo možnosti kombiniranega zdravljenja tudi z drugimi razpoložljivimi vrstami sistemskega zdravljenja raka, kaže, da je bodočnost sistemskega zdravljenja solidnih rakov predvsem zaradi neusahljivih inovativnih tehnoloških možnosti prav v ADC.

Ključne besede: konjugati protiteles in zdravil (ADC), tisotumab vedotin, mirvetuximab soravtansine, trastuzumab deruxtecan

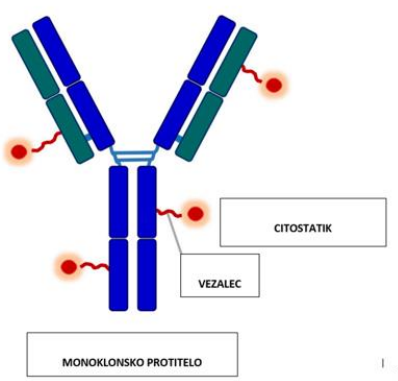
Uvod

Kemoterapija predstavlja ključen element v zdravljenju solidnih rakov, vendar smo s citostatskim zdravljenjem v standardnih odmerkih pri zdravljenju napredovalih solidnih rakov dosegli plato učinkovitosti. Napredovala, razsejana maligna bolezen s standardnimi metodami citostatskega zdravljenja še vedno ni ozdravljiva. Citostatskih shem praktično ne moremo več intenzivirati, ker zaradi neobvladljivih neželenih učinkov zdravljenja, kljub odličnim možnostim podpornih ukrepov, to ni mogoče. Potencialno rešitev na tem področju predstavljajo konjugati protitelo-zdravilo(ADC).

Konjugati protiteles in zdravil (ADC) – struktura in mehanizem delovanja

ADC so konjugati humanih ali povsem humaniziranih monoklonskih protiteles (razred IgG1), ki so tarčno usmerjeni proti specifičnim celičnim antigenom in pa molekul različnih zelo potentnih citostatikov, ki so s specifičnimi vezalci (angl. linkers) prilepljeni na nosilno monoklonsko protitelo. ADC tako citostatik pritovali specifično do tumorskih celic, ki izražajo ustrezen antigen, zdrava tkiva pa naj bi tako vezan citostatik zaobilšel. Gre torej za kombinacijo učinkovitega citotoksičnega delovanja citostatikov s tarčnim delovanjem monoklonskih protiteles (MoAb). Vezalci, ki vežejo citostatik na MoAb, so lahko cepljivi (angl. cleavable) ali necepljivi (angl. noncleavable). Cepljivi vezalci so občutljivi na razmere v mikrookolju (npr. pH, vsebnost glutationa, lizosomalni encimi, itd), kar načeloma povečuje učinkovitost ADC, hkrati pa predstavlja večje tveganje za neželene učinke zdravljenja. ADC s cepljivimi vezalci svoje citotoksično breme sprostijo v tumorske celice neposredno po vstopu celotnega ADC kompleksa v celico, kar se zgodi s pomočjo endocitoze, lahko pa šele po encimski razgradnji v lizosomih.

Del prostega citostatika zaradi hidrofobnosti prehaja preko celične membrane v okolje in deluje uničevalno tudi v okolnem tumorskem tkivu. Uničevalen učinek v okolnem tkivu lahko povzročijo molekule citostatika vezane v ADC s cepljivim vezalcem tudi zaradi sproščanja v tumorsko tkivo še preden ADC vstopi v celice. Ta dva mehanizma povzročata ti bystander effect – uničevalno delovanje na okolno tumorsko tkivo, kar je predvsem pomembno zaradi heterogene izraženosti površinskih tarčnih antigenov na tumorskih celicah, ki so na nekaterih celicah šibko izraženi ali pa sploh ne. Na ta način citostatik učinkovito deluje na tumorsko tkivo v celoti, ne le na celice z visoko izraženimi tarčnimi antigeni. Glavna slabost ADC s cepljivimi vezalci je tveganje za neželene učinke zdravljenja, ker se labilno vezan citostatik lahko sprošča v okolje tudi že v samem krvožilju ali v drugih, netumorskih tkivih. Nasprotno pa je tveganje za takšne “off target” neželene učinke pri necepljivih vezalcih precej manjše. Citostatik se v tumorsko celico sprostí šele po proteolitični razgradnji ADC kompleksa v lizosomih. Ker je citostatik še vezan na posamične aminokisline, tudi ni hidrofoben in praviloma ne prehaja preko celične membrane v okolje, zato tudi nima “bystander effect” delovanja, kar je manjko te vrste ADC.



Slika 1 – struktura ADC

Povzeto po: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-an-antibody-drug-conjugate_figure1_352044318

ADC v zdravljenju karcinoma materničnega vratu

Standardno zdravljenje recidivnega in metastatskega karcinoma materničnega vratu je pri bolnicah s pozitivnim statusom PD-1/L1 kemo-imunoterapija, ki vsebuje KT s pripravki na osnovi platine in zaviralec imunskih nadzotnih točk (ZINT) pembrolizumab, pri bolnicah z negativnim PD-1/L1 statusom pa kombinacija KT in VEGF zaviralca (endotelni žilni rastni dejavnik) bevacizumaba. Ob ponovnem napredovanju bolezni smo doslej imeli na voljo le možnost poskusa zdravljenja z monokemoterapijo s citostatiki iz skupine taksanov, zaviralcev topoizomerase I, vinka alkaloidov ter antimetabolitov. Uspehi takšnega zdravljenja so zelo borni.

Tisotumab vedotin

ADC tisotumab vedotin (TV) je prvi znanilec obetavnejše prihodnosti za bolnice z več ponovitvami razširjenega karcinoma materničnega vratu. Gre za konjugat IgG1 MoAb, ki je tarčno usmerjen na tkivni faktor na površini tumorskih celic (sopomenke TF 011 ali tudi tromboplastin), s cepljivim vezalcem pa je povezan s citostatikom monometilauristatinom-E iz skupine mikrotubulnih motilcev. Tkivni faktor je pri bolnicah z rakom materničnega vratu prosoten v 95%, zato pred uvedbo zdravljenja s TV določanje TV v tumorskem tkivu ni potrebno. Ključna klinična raziskava, ki je že v septembru l. 2021 s strain FDA (ameriška agencija za hrano in zdravila) privedla do odobritve TV za zdravlje bolnic z recidivnim rakom materničnega vratu v 2. redu ali v nadaljnjih redih sistemskega zdravljenja, je bila klinična raziskava 2. faze – innova TV 204. Izsledki raziskave so pokazali, da se na zdravljenje s TV objektivno (popolna in delna remisija bolezni) odzove 24% bolnic, pri nadaljnjih 49% bolnic pa bolezen več mesecev ne

napreduje. Srednje trajanje odziva na zdravljenje v raziskavi je bilo 8.3 meseca, srednji čas do potrjenega objektivnega odziva na zdravljenje pa je znašal 1.4 meseca.

Neželeni učinki zdravljenja, ugotovljeni v raziskavi innova TV 204, so bili obvladljivi. Pretežno je šlo za nižje stopnje neželenih učinkov – gradusa 1 in 2, ki praviloma ne zahtevajo intenzivnejših interventnih ukrepov. V ospredju so bili gastrointestinalni (slabši apetit, slabost, pospešena prebava) in hematološki neželeni učinki (anemija, nevtropenija), pri skoraj 25% bolnic je prišlo tudi do alopecije. Neželeni učinki posebnega pomena pa so bili oftalmološki (konjunktivitis, keratitis, suhe veznice), periferna senzori-motorična nevropatija ter krvavitve (hematurija, epistaksa, ginekološke krvavitve). Klinična praksa je kasneje kot najbolj pereče neželene učinke zdravljenja izpostavila oftalmološke neželene učinke, kar je privedlo do oblikovanja posebnega protokola profilaktičnih ukrepov, ki tekom zdravljenja vključuje tudi redne specialistične oftalmološke preglede.

Raziskavi 2. faze innova TV 204 je sledila še potrditvena raziskava 3. faze innova TV 301, kjer so primerjali učinkovitost in varnost TV z monokemoterapijo po izboru lečече onkologa (irinotekan, vinorelbin, topotekan, pemetrekset, gemcitabin). Ključni končni cilj raziskave je bilo srednje celokupno preživetje (OS), sekundarni cilji pa so bili srednji čas do ponovnega progressa bolezni (PFS), celokupen odziv na zdravljenje (ORR) in toksični profil zdravljenja. Izkazalo se je, da je bilo preživetje bolnic zdravljenih s TV dva meseca daljše od bolnic zdravljenih s standardno KT, šlo je za statistično značilno razliko. ORR na zdravljenje s TV je bil 17.8% (KT 5.2%), pri dobrih 46% bolnic pa je bilo doseženo večmesečno mirovanje bolezni (stagnacija (S)). Profil neželenih učinkov zdravljenja se ni razlikoval od ugotovitev v raziskavi innova TV 204, v ospredju so bile blage gastrointestinalne težave in zmerna mielosupresija, kot neželeni učinki posebnega pomena so se zopet pokazali oftalmološki neželeni učinki, senzomotorična nevropatija in krvavitve.

ADC v zdravljenju karcinoma jajčnika/jajcevoda

Standardno zdravljenje recidivantnega karcinoma jajčnika/jajcevoda je kombinirana KT na osnovi pripravkov platine, vendar recidivantna bolezen slej ko prej postane odporna na pripravke platine. V takšnih primerih zdravljenje lahko poskusimo nadaljevati, popobno kot pri raku materničnega vratu, z različnimi citostatiki v monoterapiji, vendar so tudi pri napredovalnem raku jajčnika/jajcevoda uspehi zdravljenja z monokemoterapijo skromni. Na zdravljenje se odzove le nekaj odstotkov bolnic, trajanje odziva na zdravljenje je največ 2 – 3 mesece.

Mirvetuximab soravtansine

Mirvetuximab soravtansine (MIRV) je prvi ADC, ki je bil odobren za zdravljenje na pripravke platine rezistentnih bolnic z recidivnim karcinomom jajčnika/jajcevoda. MIRV je konjugat IgG1 MoAb, ki je usmerjeno proti alfa-folatnemu receptorju na površini tumorskih celic (FR α), in zelo potentnega citostatika iz skupine majtanzinskih tubulnih motilcev DM4, povezuje ju disulfidni cepljivi vezalec. FR α je prekomerno izražen pri več kot 80% karcinomov jajčnika/jajcevoda. Začetne klinične raziskave so pokazale, da je za ustrezen odziv na zdravljenje z MIRV potrebna zelo visoka izraženost FR α v tumorskem tkivu, zato je bil za nabor bolnic, primernih za zdravljenje z MIRV, razvit tudi specifičen protokol za vrednotenje imunohistokemično (IHK) določene izraženosti FR α v tumorskem tkivu.

Ključna raziskava, ki je v novembru l. 2022 s strain FDA privedla do odobritve MIRV za zdravljenje bolnic z recidivnim, na pripravke platine rezistentnim rakom jajčnika/jajcevoda, je bila raziskava 2. faze SORAYA. Raziskava je pokazala, da se na zdravljenje z MIRV odzove (ORR) preko 32% bolnic (4.8% popolnih remisij (CR)), pri dodatnih preko 45% bolnic pa bolezen več mesecev miruje (S). Srednji čas do objektivno potrjenega odziva na zdravljenje je znašal

okrog 1.5 meseca, srednji čas trajanja odziva na zdravljenje pa je bil 6.9 mesecev. Ob tudi relativno ugodnem profilu neželenih učinkov zdravljenja (ponovno pomembna profilaksa oftalmoloških neželenih učinkov), je raziskava SORAYA izkazala zadovoljivo klinično dobrobit, ki je regulatorjem FDA zadoščala za neposredno odobritev zdravljenja, septembra letos pa je zdravilo MIRV zeleno luč prižgala tudi evropska agencija za zdravila EMA. Podlaga za to odobritev so bili izsledki klinične raziskave 3. faze MIRASOL, ki je potrdila ugoden varnostni profil MIRV, predvsem pa je potrdila boljši odziv bolnic na zdravljenje z MIRV v primerjavi z zdravljenjem z enim od standardnih citostatikov (ORR 35.8%, CR 5.3%, S 37.9% vs ORR 11.4%, CR 0%, S 40.3%)

Tumor-agnostično zdravljenje ginekoloških rakov z ADC Trastuzumab deruxtecan

ADC Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) je konjugat humaniziranega MoAb, ki je usmerjeno proti receptorju za humani epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2), in je preko cepljivega tetrapeptidnega vezalca povezan z več molekulami potentnega citostatika iz skupine zaviralcev topoizomerase I. T-DXd že vrsto let sodi v arzenal učinkovitih zdravil za obvladovanje napredovalega raka dojke, glede na izraženost HER2 receptorja na številnih tkivih pa predstavlja tudi potencialno terapevtsko možnost za tarčno zdravljenje različnih vrst raka, torej za tumor-agnostično zdravljenje, ki je vezano na specifične tumorske tarčne antigene ne glede na tkivni izvor tumorja. T-DXd so preizkušali v klinični raziskavi 2. faze Destiny PanTumor02. Šlo je za raziskavo tipa košare (basket trial), vključevala je bolnike z različnimi HER2 pozitivnimi raki, med njimi tudi velik delež bolnic z rakom materničnega telesa, rakom jajčnika/jajcevoda in rakom endometrija. Izkazalo se je, da je T-DXd pri vseh ginekoloških rakih zelo učinkovito zdravilo, zlasti pri tistih z visoko izraženostjo HER2 (stopnja izraženosti glede na IHK barvanje 2+/3+). ORR so bili sledeči: rak endometrija – (HER2 izraženost 3+) 84.6%, (HER2 izraženost 2+) 47.1%, rak materničnega vratu (HER2 izraženost 3+) 75%, (HER2 izraženost 2+) 40%, rak jajčnika/jajcevoda (HER2 izraženost 3+) 63.6%, (HER 2 izraženost 2+) 36.8%. Trajanje odziva na zdravljenje ter čas do ponovnega napredovanja bolezni (PFS) sta bila pri vseh ginekoloških rakih odvisna od izraženosti HER2, dokončne rezultate teh analiz še čakamo, so bili pa že vmesni rezultati dovolj prepričljivi, da je FDA v aprilu 2024 odobrila zdravljenje s T-DXd za vse bolnike s solidnimi raki, ki imajo IHK določeno HER2 izraženost stopnje 3+. Glede tudi na relativno ugoden profil neželenih učinkov zdravljenja, gre za novo, obetavno zdravilo za zdravljenje recidivnih in napredovalih ginekoloških rakov, pri katerih smo izčrpali standardne postopke zdravljenja.

Zaključek

ADC predstavljajo s specifičnim mehanizmom delovanja, ki je kombinacija potentnega citostatskega in ob enem tarčnega delovanja, sistemsko zdravljenje nove generacije, ki presega omejeno in nezadostno učinkovitost zdravljenja s KT v standardnih odmerkih. Klinične raziskave pri bolnikih z napredovalimi solidnimi raki, ki so bili predhodno zdravljeni z več redi KT, s klasičnimi tarčnimi zdravili in tudi z imunomodulatornimi metodami, kažejo na izjemno učinkovitost ADC. Aktualne klinične raziskave proučujejo možnosti uporabe ADC v zgodnejših linijah zdravljenja, v kombinacijah s standardno KT, z drugimi tarčnimi zdravili in z imunoterapijo. Po drugi strani pa napredne tehnologije omogočajo odkrivanje novih, bolj selektivnih antigenskih tarč, bolj optimalnih vezalcev za tudi vse večje citostatsko breme, raziskuje se možnosti polivalentne vezave posamičnega ADC na več antigenskih tarč in prenašanje kombinacije več citostatikov na enem ADC konjugatu. Prihodnost sistema zdravljenja raka pripada ADC.

Literatura:

1. Jaime-Casas S, Barragan-Carrillo R, Tripathi A. Antibody-drug conjugates in solid tumors: a new frontier; *Curr Opin Oncol* 2024, 36:421–429
2. Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, Lambert JM, Beck A Antibody-drug conjugates come of age; *Nature Reviews Drug Discovery* 2023, 22: 641-661
3. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):609–19
4. Vergote IB, Gonzalez Martin A, Fujiwara K, Kalbacher E et al; innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.029>
5. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. *J Clin Oncol* 2023;41:2436-2445
6. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y et al; Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2023;389:2162-74
7. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY. Et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial; *J Clin Oncol.* 2024 Jan 1;42(1):47-58.